Machine Translated by Google

MERCK & CO., INC.
West Point, PA 19486, USA

XXXXXXX

Flydende PedvaxHIB®
[Haemophilus b-konjugatvaccine (Meningokokproteinkonjugat)]

BESKRIVELSE

PedvaxHIB® [Haemophilus b-konjugatvaccine (meningokokproteinkonjugat)] er et højt oprenset kapselpolysaccharid (polyribosylribitolphosphat eller PRP) af *Haemophilus influenzae* type b (Haemophilus b, Ross-stamme), der er kovalent bundet til et ydre membranproteinkompleks (OMPC) af B11-stammen af *Neisseria meningitidis* serogruppe B. Den kovalente binding af PRP til OMPC, som er nødvendig for forbedret immunogenicitet af PRP, bekræftes ved kvantitativ analyse af konjugatets komponenter efter kemisk behandling, hvilket giver en unik aminosyre. PedvaxHIBs styrke bestemmes ved analyse af PRP.

Haemophilus influenzae type b og *Neisseria meningitidis* serogruppe B dyrkes i komplekse fermenteringsmedier. PRP'en oprenses fra dyrkningsvæsken ved hjælp af oprensningsprocedurer, som omfatter ethanolfraktionering, enzymfordøjelse, phenolekstraktion og diafiltrering. OMPC'en fra *Neisseria meningitidis* oprenses ved detergentekstraktion, ultracentrifugering, diafiltrering og sterilfiltrering.

Flydende PedvaxHIB er klar til brug og kræver ikke fortyndingsmiddel. Hver dosis på 0,5 ml flydende PedvaxHIB er et sterilt produkt formuleret til at indeholde: 7,5 mcg Haemophilus b PRP, 125 mcg *Neisseria meningitidis* OMPC og 225 mcg aluminium som amorf aluminiumhydroxyphosphatsulfat (tidligere omtalt som aluminiumhydroxid) i 0,9% natriumchlorid, men indeholder ikke laktose eller thimerosal. Flydende PedvaxHIB er en let uigennemsigtig hvid suspension.

Denne vaccine er til intramuskulær administration og ikke til intravenøs injektion. (Se DOSERING OG ADMINISTRATION.)

KLINISK FARMAKOLOGI

Før introduktionen af Haemophilus b-konjugatvacciner, *Haemophilus influenzae* type b (Hib) var den hyppigste årsag til bakteriel meningitis og en førende årsag til alvorlig, systemisk bakteriesygdom hos små børn på verdensplan.[1,2,3,4]

Hib-sygdom forekom primært hos børn under 5 år i USA før påbegyndelsen af et vaccineprogram og blev anslået til at tegne sig for næsten 20.000 tilfælde af invasive infektioner årligt, hvoraf cirka 12.000 var meningitis. Dødeligheden fra Hib-meningitis er omkring 5%. Derudover udvikler op til 35% af de overlevende neurologiske følgevirkninger, herunder anfald, døvhed og mental retardering.[5,6] Andre invasive sygdomme forårsaget af denne bakterie omfatter cellulitis, epiglottitis, sepsis, lungebetændelse, septisk arthritis, osteomyelitis og perikarditis.

Før introduktionen af vaccinen blev det anslået, at 17 % af alle tilfælde af Hib-sygdom forekom hos spædbørn under 6 måneder.[7] Den højeste forekomst af Hib-meningitis forekommer mellem 6 og 11 måneder. 47 procent af alle tilfælde forekommer inden etårsalderen, mens de resterende 53 % af tilfældene forekommer i løbet af de næste fire år.[2,20]

Blandt børn under 5 år er risikoen for invasiv Hib-sygdom øget i visse befolkningsgrupper, herunder følgende:

• Dagplejere[8,9]
• Lavere socioøkonomiske grupper[10]
• Sorte[11] (især dem, der mangler Km(1) immunoglobulin-allotypen)[12]
• Kaukasiere, der mangler G2m(n eller 23) immunoglobulin-allotypen[13]
• Indfødte amerikanere[14,15,16]
• Husstandskontakter af sager[17]

Machine Translated by Google

• Personer med aspleni, seglcelleanæmi eller antistofmangelsyndromer18,19

En vigtig virulensfaktor for Hib-bakterien er dens polysaccharidkapsel (PRP). Antistof mod PRP (anti-PRP) har vist sig at korrelere med beskyttelse mod Hib-sygdom.3,21 Selvom anti-PRP-niveauet forbundet med beskyttelse ved brug af konjugerede vacciner endnu ikke er blevet bestemt, varierede niveauet af anti-PRP forbundet med beskyttelse i studier med bakterielt polysaccharidimmunglobulin eller ikke-konjugerede PRP-vacciner fra >0,15 til >1,0 mcg/ml.22-28

Ikke-konjugerede PRP-vacciner er i stand til at stimulere B-lymfocytter til at producere antistof uden hjælp fra T-lymfocytter (T2-uafhængige). Responserne på mange andre antigener forstærkes af hjælper-T-lymfocytter (T2-afhængige). PedvaxHIB er en PRP-konjugatvaccine, hvor PRP er kovalent bundet til OMPC-bæreren29, hvilket producerer et antigen, som postuleres at omdanne det T2-uafhængige antigen (PRP alene) til et T2-afhængigt antigen, hvilket resulterer i både et forbedret antistofrespons og immunologisk hukommelse.

Klinisk evaluering af PedvaxHIB

PedvaxHIB, i en frysetørret formulering (frysetørret PedvaxHIB), blev oprindeligt evalueret hos 3.486 indfødte amerikanske (Navajo) spædbørn, som gennemførte den primære to-dosisbehandling i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie (The Protective Efficacy Study). På tidspunktet for studiet havde denne population en meget højere forekomst af Hib-sygdom end den amerikanske befolkning som helhed og havde også et lavere antistofrespons på Haemophilus b-konjugatvacciner, inklusive PedvaxHIB.14,15,16,30,33

Hvert spædbarn i dette studie modtog to doser af enten placebo eller frysetørret PedvaxHIB, hvor den første dosis blev administreret ved en gennemsnitlig alder på 8 uger og den anden cirka to måneder senere. DTP og OPV blev administreret samtidigt. Antistofniveauer blev målt i en delmængde af hver gruppe (TABEL 1).

TABEL 1

Antistofresponser hos Navajo-spædbørn

Vaccine	Antal forsøgspersoner	Tid	% Forsøgspersoner med >0,15 mcg/ml	% Forsøgspersoner >1,0 mcg/ml	Anti-PRP GMT (mcg/ml)
Frysetørret PedvaxHIB*	416**	Prævaccination	44	10	0,16
	416	Efter dosis 1	88	52	0,95
	416	Efter dosis 2	91	60	1,43
Placebo*	461**	Prævaccination	44	9	0,16
	461	Efter dosis 1	21	2	0,09
	461	Efter dosis 2	14	1	0,08
Frysetørret PedvaxHIB	27†	Forbooster	70	33	0,51
	27	Postbooster††	100	89	8,39

* Værdier efter vaccination opnået cirka 1-3 måneder efter hver dosis.
** Undersøgelsen af beskyttende effekt
† Immunogenicitetsforsøg34
†† Booster gives ved 12 måneders alderen; Postvaccinationsværdier opnået 1 måned efter administration af boosterdosis.

De fleste forsøgspersoner blev initialt fulgt indtil 15 til 18 måneders alderen. I løbet af denne periode forekom der 22 tilfælde af invasiv Hib-sygdom i placebogruppen (8 tilfælde efter den første dosis og 14 tilfælde efter den anden dosis) og kun 1 tilfælde i vaccinegruppen (ingen efter den første dosis og 1 efter den anden dosis). Efter den primære to-dosisbehandling blev den beskyttende effekt af frysetørret PedvaxHIB beregnet til at være 93 % med et 95 % konfidensinterval på 57 %-98 % (p = 0,001, tosidet). I de to måneder mellem den første og anden dosis var forskellen i antallet af sygdomstilfælde mellem placebo- og vaccinemodtagere (henholdsvis 8 vs. 0 tilfælde) statistisk signifikant (p = 0,008, tosidet); en primær to-dosisbehandling er dog påkrævet for spædbørn i alderen 2-14 måneder.

Ved studiets afslutning blev placebomodtagerne tilbudt vaccine. Alle oprindelige deltagere blev derefter fulgt i to år og ni måneder efter studiets afslutning. Under denne forlængede opfølgning forekom invasiv Hib-sygdom hos yderligere syv af de oprindelige placebomodtagere.

Machine Translated by Google

modtagere før modtagelse af vaccine og hos en af de oprindelige vaccinemodtagere (som kun havde modtaget én dosis vaccine). Der blev ikke observeret tilfælde af invasiv Hib-sygdom hos placebomodtagere, efter at de havde modtaget mindst én dosis vaccine. Effekten i denne opfølgningsperiode, estimeret ud fra persondage i risiko, var 96,6 % (95 CI, 72,2-99,9 %) hos børn under 18 måneder og 100 % (95 CI, 23,5-100 %) hos børn over 18 måneder.33

Da beskyttende effekt med frysetørret PedvaxHIB blev påvist i en så højrisikogruppe population, ville det forventes at være prædiktivt for effekt i andre populationer.

Sikkerheden og immunogeniciteten af frysetørret PedvaxHIB blev evalueret hos spædbørn og børn i andre kliniske studier, der blev udført forskellige steder i USA. PedvaxHIB var yderst immunogent i alle undersøgte aldersgrupper.31,32

Frysetørret PedvaxHIB inducerede antistofniveauer på over 1,0 mcg/ml hos børn, der responderede dårligt på ikke-konjugerede PRP-vacciner. I et studie, der involverede en sådan delpopulation,33,34
34 børn i alderen 27 til 61 måneder, som udviklede invasiv Hib-sygdom trods tidligere vaccination med ikke-konjugerede PRP-vacciner, blev tilfældigt tildelt 2 grupper.
Den ene gruppe (n=14) blev vaccineret med frysetørret PedvaxHIB, og den anden gruppe (n=20) med en ikke-konjugeret PRP-vaccine med et gennemsnitligt interval på cirka 12 måneder efter bedring fra sygdommen. Alle 14 børn vaccineret med frysetørret PedvaxHIB, men kun 6 ud af 20 børn revaccineret med en ikke-konjugeret PRP-vaccine opnåede et antistofniveau på >1,0 mcg/ml. De 14 børn, der ikke havde reageret på revaccination med den ikke-konjugerede PRP-vaccine, blev derefter vaccineret med en enkelt dosis frysetørret PedvaxHIB; efter denne vaccination opnåede alle antistofniveauer på >1,0 mcg/ml.

Derudover er frysetørret PedvaxHIB blevet undersøgt hos børn med høj risiko for Hib-sygdom på grund af genetisk relaterede mangler [sorte, der var Km(1) allotype-negative, og kaukasiere, der var G2m(23) allotype-negative] og betragtes på dette grundlag som hyporesponsive over for ikke-konjugerede PRP-vacciner.35 De hyporesponsive børn havde anti-PRP-responser, der var sammenlignelige med dem hos allotype-positive børn i samme aldersgruppe, når de blev vaccineret med frysetørret PedvaxHIB. Alle børn opnåede anti-PRP-niveauer på >1,0 mcg/ml.

Sikkerheden og immunogeniciteten af flydende PedvaxHIB blev sammenlignet med frysetørret PedvaxHIB i et randomiseret klinisk studie med 903 spædbørn i alderen 2 til 6 måneder fra den generelle amerikanske befolkning. DTP og OPV blev administreret samtidigt til de fleste forsøgspersoner. Antistofresponserne induceret af hver formulering af PedvaxHIB var ens. TABEL 2 viser antistofresponser fra dette kliniske studie hos forsøgspersoner, der fik deres første dosis i alderen 2 til 3 måneder.

TABEL 2

Antistofresponser på flydende og frysetørret PedvaxHIB hos spædbørn fra den generelle amerikanske befolkning

Formulering	Alder (Måneder)	Tid	Antal forsøgspersoner	% Forsøgspersoner med anti-PRP >0,15 mcg/ml	>1,0 mcg/ml	Anti-PRP GMT (mcg/ml)
		Prævaccination	487	32		0,12
	2-3	Efter dosis 1*	480	94	7	1,55
Flydende		Efter dosis 2**	393	97	64	3,22
PedvaxHIB (7,5 mcg PRP)	12-15	Forbooster	284	80	80	0,49
		Postbooster**	284	99	30	10,23
	24†	Udholdenhed	94	97	95 55	1,29
		Prævaccination	171	37	6	0,13
Frysetørret	2-3	Efter dosis 1*	169	97	72	1,88
PedvaxHIB		Efter dosis 2**	133	99	81	2,69
(15 mcg PRP)	12-15	Forbooster	87	71	28	0,39
		Postbooster**	87	99	91	7,64
	24†	Udholdenhed	37	97	54	1,10

* Cirka to måneder efter vaccination
** Cirka en måned efter vaccination † Cirka

En boosterdosis af PedvaxHIB er nødvendig hos spædbørn, der gennemfører den primære to-dosisbehandling før 12-månedersalderen. Denne boosterdosis vil bidrage til at opretholde antistofniveauer under behandlingen.

Machine Translated by Google

de første to leveår, når børn har den højeste risiko for invasiv Hib-sygdom. (Se TABEL 2 og DOSERING OG ADMINISTRATION.)

I fire amerikanske studier blev antistofresponser på frysetørret PedvaxHIB evalueret i adskillige delpopulationer af spædbørn, der oprindeligt blev vaccineret i alderen 2 til 3 måneder. (Se TABEL 3.)

TABEL 3
Antistofresponser*
Efter to doser frysetørret PedvaxHIB blandt spædbørn, der oprindeligt blev vaccineret kl.
2-3 måneders alder efter race/etnisk gruppe

LYOFILISERET

Racemæssig/Etnisk Grupper	Antal forsøgspersoner	% Forsøgspersoner med anti-PRP >0,15 mcg/ml	>1,0 mcg/ml	Anti-PRP GMT (mcg/ml)
Indianer†	54	96	70	2,47
Kaukasisk	201	99	82	3,52
Latinamerikansk	76	99	88	3,54
Sort	23	100	96	5,40

* En måned efter den anden dosis † Apache og Navajo

I to amerikanske studier blev antistofresponser på Liquid PedvaxHIB evalueret i adskillige delpopulationer af spædbørn, der oprindeligt blev vaccineret i alderen 2 til 3 måneder. (Se TABEL 4.)

TABEL 4
Antistofresponser*
Efter to doser flydende PedvaxHIB blandt spædbørn
Oprindeligt vaccineret i 2-3 måneders alderen efter race/etnisk gruppe

FLYDENDE

Racemæssig/Etnisk Grupper	Antal forsøgspersoner	% Forsøgspersoner med anti-PRP >0,15 mcg/ml	>1,0 mcg/ml	Anti-PRP GMT (mcg/ml)
Indfødt amerikaner**	90	97	78	2,76
Kaukasisk	143	94	72	2,16
Latinamerikansk	184	98	85	4,34
Sort	18	100	94	7,58

* En måned efter den anden dosis
** Apache og Navajo

Antistoffer mod OMPC af *N. meningitidis* er blevet påvist i vaccinerede sera, men Den kliniske relevans af disse antistoffer er ikke fastslået.33

Udskiftelighed af godkendte Haemophilus b-konjugatvacciner og PedvaxHIB

Publicerede studier har undersøgt udskifteligheden af andre godkendte Haemophilus b-konjugatvacciner og PedvaxHIB.42,43,44,45,52 Ifølge American Academy of Pediatrics er der opnået fremragende immunresponser, når forskellige vacciner er blevet udskiftet i den primære serie. Hvis PedvaxHIB gives i en serie med et af de andre produkter, der er godkendt til spædbørn, bestemmes det anbefalede antal doser for at fuldføre serien af det andet produkt og ikke af PedvaxHIB. PedvaxHIB kan udskiftes med andre godkendte Haemophilus b-konjugatvacciner for at få boosterdosis.52

Brug sammen med andre vacciner

Resultater fra kliniske studier indikerer, at Liquid PedvaxHIB kan administreres samtidig med DTP, OPV, eIPV (forstærket inaktiveret poliovirusvaccine), VARIVAX® [Levende skoldkoppevirusvaccine (Oka/Merck)], MMR® II (Levende mæslinge-, fåresyge- og røde hundevirusvaccine) eller RECOMBIVAX HB® [Hepatitis B-vaccine (rekombinant)].33 Der blev ikke påvist nogen forringelse af immunresponset på individuelle testede vaccineantigener.

Typen, hyppigheden og sværhedsgraden af negative oplevelser observeret i disse studier med PedvaxHIB lignede dem, der blev set, når de andre vacciner blev givet alene.

Machine Translated by Google

Derudover blev et PRP-OMPC-holdigt produkt, COMVAX® [Haemophilus b-konjugat (meningokokproteinkonjugat) og hepatitis B (rekombinant) vaccine], givet samtidig med en boosterdosis af DTaP [difteri, stivkrampe, acellulær kighoste] i en alder af cirka 15 måneder, ved hjælp af separate steder og sprøjter til injicerbare vacciner. Der blev ikke påvist nogen forringelse af immunresponset på disse individuelt testede vaccineantigener.

COMVAX er også blevet administreret samtidig med den primære serie af DTaP til et begrænset antal spædbørn. PRP-antistofresponser er tilfredsstillende for COMVAX, men immunresponser er i øjeblikket ikke tilgængelige for DTaP (se producentens produktcirkulære for COMVAX). Der blev ikke rapporteret om alvorlige vaccinerelaterede bivirkninger.33

INDIKATIONER OG BRUG

Flydende PedvaxHIB er indiceret til rutinemæssig vaccination mod invasiv sygdom forårsaget af *Haemophilus influenzae* type b hos spædbørn og børn i alderen 2 til 71 måneder.

Flydende PedvaxHIB beskytter ikke mod sygdomme forårsaget af *Haemophilus influenzae,* bortset fra type B, eller mod andre mikroorganismer, der forårsager invasiv sygdom, såsom meningitis eller sepsis. Som med enhver vaccine resulterer vaccination med flydende PedvaxHIB muligvis ikke i et beskyttende antistofrespons hos alle personer, der får vaccinen.

PÅ GRUND AF POTENTIALET FOR IMMUNTOLERANCE ANBEFALES IKKE Liquid PedvaxHIB TIL BRUG TIL SPÆDBØRN UNDER 6 UGER. (Se FORHOLDSREGLER.)

Revaccination

Spædbørn, der gennemfører den primære to-dosis-kur før 12-månedersalderen, bør have en boosterdosis (se DOSERING OG ADMINISTRATION).

KONTRAINDIKATIONER

Overfølsomhed over for nogen af vaccinens komponenter eller fortyndingsvæsken.

Personer, der udvikler symptomer, der tyder på overfølsomhed efter en injektion, bør ikke modtage yderligere injektioner af vaccinen.

FORHOLDSREGLER

Generel

Som med enhver vaccine bør der være tilstrækkelige behandlingsmuligheder, herunder adrenalin. til øjeblikkelig brug, hvis der opstår en anafylaktoid reaktion.

Vær forsigtig ved vaccination af latexfølsomme personer, da hætteglassets prop indeholder tør naturlatexgummi, der kan forårsage allergiske reaktioner.

Der skal udvises særlig forsigtighed for at sikre, at injektionen ikke kommer ind i et blodkar.

Det er vigtigt at bruge en separat steril sprøjte og nål til hver patient for at forhindre overførsel af hepatitis B eller andre smitstoffer fra en person til en anden.

Som med andre vacciner inducerer Liquid PedvaxHIB muligvis ikke beskyttende antistofniveauer. umiddelbart efter vaccination.

Som rapporteret med Haemophilus b polysaccharidvaccinen36 og en anden Haemophilus b-konjugatvaccine37, kan der forekomme tilfælde af Hib-sygdom i ugen efter vaccination, før vaccinernes beskyttende virkning indtræder.

Der er utilstrækkelig dokumentation for, at flydende PedvaxHIB givet umiddelbart efter eksponering for Naturlig *Haemophilus influenzae* type b vil forebygge sygdom.

Beslutningen om at administrere eller udsætte vaccination på grund af aktuel eller nylig febersygdom afhænger af symptomernes sværhedsgrad og sygdommens ætiologi. Den Rådgivende Komité for Vaccinationspraksis (ACIP) har anbefalet, at vaccination bør udskydes i løbet af en akut febersygdom. Alle vacciner kan administreres til personer med mindre sygdomme såsom diarré, mild øvre luftvejsinfektion med eller uden lavgradig feber.

Machine Translated by Google

feber eller anden let febersygdom. Personer med moderat eller svær febersygdom bør vaccineres, så snart de er kommet sig over den akutte fase af sygdommen.46

Hvis PedvaxHIB anvendes til personer med maligniteter eller dem, der modtager immunsuppressiv behandling, eller som på anden måde er immunkompromitterede, er det muligt, at den forventede immunrespons ikke opnås.

Instruktioner til sundhedspersonale

Sundhedspersonalet skal fastslå den aktuelle sundhedsstatus og tidligere vaccinationer den vaccineredes historie.

Sundhedspersonalet bør spørge patienten, forælderen eller værgen om reaktioner på en tidligere dosis PedvaxHIB eller andre Haemophilus b-konjugatvacciner.

Information til patienter

Sundhedspersonalet skal give de nødvendige vaccineoplysninger sammen med hver vaccination til patienten, forælderen eller værgen.

Sundhedspersonalet skal informere patienten, forælderen eller værgen om fordelene og risiciene forbundet med vaccination. Se BIVIRKNINGER for oplysninger om risici forbundet med vaccination.

Patienter, forældre og værger bør instrueres i at rapportere eventuelle alvorlige bivirkninger til deres sundhedsudbyder, som derefter skal rapportere sådanne hændelser til det amerikanske sundhedsministerium via Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1-800-822-7967.47

Interaktioner mellem laboratorietests

Sensitive tests (f.eks. latexagglutinationssæt) kan detektere PRP afledt af vaccinen i urinen hos nogle vaccinerede i mindst 30 dage efter vaccination med frysetørret PedvaxHIB;38
I kliniske studier med frysetørret PedvaxHIB udviste sådanne børn et normalt immunrespons på vaccinen.

Karcinogenese, mutagenese, nedsat fertilitet

Flydende PedvaxHIB er ikke blevet evalueret for kræftfremkaldende eller mutagent potentiale eller potentiale til at forringe fertiliteten.

Graviditet

Graviditetskategori C: Der er ikke udført reproduktionsstudier på dyr med PedvaxHIB. Flydende PedvaxHIB anbefales ikke til personer på 6 år og derover.

Pædiatrisk

anvendelse Sikkerhed og effektivitet hos spædbørn under 2 måneder og hos børn på 6 år og derover er ikke fastslået. Derudover bør flydende PedvaxHIB ikke anvendes til spædbørn under 6 uger, da dette vil føre til et reduceret anti-PRP-respons og kan føre til immuntolerance (nedsat evne til at reagere på efterfølgende eksponering for PRP-antigenet).49-51 Flydende PedvaxHIB anbefales ikke til personer på 6 år og derover, da de generelt ikke er i risiko for Hib-sygdom.

Geriatrisk brug

Denne vaccine anbefales IKKE til brug i voksne populationer.

BIVIRKNINGER

Flydende PedvaxHIB I

et multicenter klinisk studie (n=903), der sammenlignede virkningerne af flydende PedvaxHIB med virkningerne af frysetørret PedvaxHIB, blev 1.699 doser flydende PedvaxHIB administreret til 678 raske spædbørn i alderen 2 til 6 måneder fra den generelle amerikanske befolkning. DTP og OPV blev administreret samtidigt til de fleste forsøgspersoner. Begge formuleringer af PedvaxHIB blev generelt veltolereret, og der blev ikke rapporteret om alvorlige vaccinerelaterede bivirkninger.

I løbet af en tre-dages periode efter primærvaccination med flydende PedvaxHIB hos disse spædbørn var de hyppigst rapporterede (>1%) bivirkninger, uden hensyntagen til årsagssammenhæng, eksklusive dem vist i TABEL 5, i faldende rækkefølge efter hyppighed: irritabilitet,

søvnighed, smerter/ømhed på injektionsstedet, erytem på injektionsstedet (ÿ2,5 cm i diameter, se også TABEL 5), hævelse/induration på injektionsstedet (ÿ2,5 cm i diameter, se også TABEL 5), usædvanlig højfrekvent gråd, langvarig gråd (>4 timer), diarré, opkastning, gråd, smerter, mellemørebetændelse, udslæt og øvre luftvejsinfektion.

Udvalgte objektive observationer rapporteret af forældre over en 48-timers periode hos disse spædbørn efter primærvaccination med flydende PedvaxHIB er opsummeret i TABEL 5.

TABEL 5

Feber eller lokale reaktioner hos personer, der først blev vaccineret kl. 2 til 6 måneder med flydende PedvaxHIB*

Reaktion	Antal evaluerede forsøgspersoner	Efter dosis 1 (time) 6	24	48	Antal evaluerede forsøgspersoner	Efter dosis 2 (timer) 6	24	48
		Procent				Procent		
Feber** >38,3°C (ÿ101°F) Rektal	222	18.1	4.4	0,5	206	14.1	9.4	2,8
Erytem >2,5 cm i diameter	674	2.2	1.0	0,5	562	1.6	1.1	0,4
Hævelse >2,5 cm i diameter	674	2,5	1.9	0,9	562	0,9	0,9	1.3

* DTP og OPV blev administreret samtidigt til de fleste forsøgspersoner.
** Feber blev også målt ved hjælp af en anden metode eller rapporteret som normal for yderligere 345 spædbørn efter dosis 1 og for yderligere 249 spædbørn efter dosis 2; disse data er dog ikke inkluderet i denne tabel.

Bivirkninger i løbet af en tre-dages periode efter administration af boosterdosis var generelt lignende i type og hyppighed som dem, der ses efter primærvaccination.

Frysetørret PedvaxHIB

I studiet af beskyttende effekt (se KLINISK FARMAKOLOGI) modtog 4.459 raske Navajo-spædbørn i alderen 6 til 12 uger frysetørret PedvaxHIB eller placebo. De fleste af disse spædbørn modtog DTP/OPV samtidigt. Der blev ikke observeret nogen forskelle i typen og hyppigheden af alvorlige helbredsproblemer, der forventes i denne Navajo-population, eller i alvorlige bivirkninger rapporteret blandt dem, der modtog frysetørret PedvaxHIB, og dem, der modtog placebo, og ingen blev rapporteret at være relateret til frysetørret PedvaxHIB. Kun én alvorlig reaktion (tracheitis) blev rapporteret som muligvis relateret til frysetørret PedvaxHIB, og kun én (diarré) som muligvis relateret til placebo. Anfald forekom sjældent i begge grupper (9 forekom hos vaccinemodtagere, hvoraf 8 også modtog DTP; 8 forekom hos placebomodtagere, hvoraf 7 også modtog DTP) og blev ikke rapporteret at være relateret til frysetørret PedvaxHIB.

I tidlige kliniske studier, der involverede administration af 8.086 doser frysetørret PedvaxHIB alene til 5.027 raske spædbørn og børn i alderen 2 måneder til 71 måneder, blev frysetørret PedvaxHIB generelt veltolereret. Der blev ikke rapporteret om alvorlige bivirkninger. I en delmængde af disse spædbørn blev der rapporteret urticaria hos to børn, og trombocytopeni blev set hos ét barn. Der er ikke fastslået en årsagssammenhæng mellem disse bivirkninger og vaccinationen.

Potentielle bivirkninger

Brugen af Haemophilus b polysaccharidvacciner og en anden Haemophilus b-konjugatvaccine er blevet forbundet med følgende yderligere bivirkninger: tidlig debut af Hib-sygdom og Guillain-Barré syndrom. En årsagssammenhæng mellem disse bivirkninger og vaccinationen blev ikke fastslået.36,37,39,40,41,49

Bivirkninger efter markedsføring

Følgende yderligere bivirkninger er blevet rapporteret ved brug af de frysetørrede og flydende formuleringer af PedvaxHIB:

Hemisk og lymfatisk system

Lymfadenopati

Overfølsomhed

Sjældent angioødem

Nervesystemet

Feberkramper

Hud

Steril absces på injektionsstedet

DOSERING OG ADMINISTRATION

Flydende PedvaxHIB

TIL INTRAMUSKULÆR ADMINISTRATION

INJICÉR IKKE INTRAVENØST

Hvis der er en afbrydelse eller forsinkelse mellem doserne i den primære serie, er der ikke behov for at gentage serien, men doseringen bør fortsættes ved næste klinikbesøg. (Se KONTRAINDIKATIONER og FORHOLDSREGLER.) *2 til 14 måneders alder*

Spædbørn i alderen 2 til 14 måneder bør ideelt set have en dosis på 0,5 ml vaccine startende fra 2 måneders alderen efterfulgt af en dosis på 0,5 ml 2 måneder senere (eller så hurtigt som muligt derefter).

Når den primære to-dosis-kur er afsluttet før 12 måneder, er en boosterdosis nødvendig (se nedenfor og TABEL 6). Spædbørn født for tidligt, uanset fødselsvægt, bør vaccineres i samme kronologiske alder og i henhold til samme tidsplan og forholdsregler som fuldbårne spædbørn og børn.46

15 måneder og ældre

Børn på 15 måneder og derover, som ikke tidligere er vaccineret mod Hib-sygdom, bør modtage en enkelt dosis vaccine på 0,5 ml.

Boosterdosis

Hos spædbørn, der gennemfører den primære to-dosis-behandling før 12 måneder, bør en boosterdosis (0,5 ml) administreres i alderen 12 til 15 måneder, men tidligst 2 måneder efter den anden dosis.

Vaccinationsregimer for flydende PedvaxHIB efter aldersgruppe er skitseret i TABEL 6.

TABEL 6

~~Vaccinationsregimer for flydende PedvaxHIB~~
~~Efter aldersgrupper~~

Alder (måneder) ved første dosis	Primær	Alder (måneder) ved boosterdosis
2–10	2 doser, 2 måneders mellemrum	12–15
11–14	2 doser, 2 måneders mellemrum	—
15–71	1 dosis	—

Udskiftelighed

PedvaxHIB kan udskiftes med andre godkendte Haemophilus b-konjugatvacciner til den primære dosis og boosterdoserne.52 (Se KLINISK FARMAKOLOGI.)

Brug sammen med andre vacciner

Resultater fra kliniske studier indikerer, at flydende PedvaxHIB kan administreres samtidig med DTP, OPV, eIPV (forstærket inaktiveret poliovirusvaccine), VARIVAX [levende skoldkoppevirusvaccine (Oka/Merck)], MMR II (levende mæslinge-, fåresyge- og røde hundevirusvaccine) eller RECOMBIVAX HB [rekombinant hepatitis B-vaccine]. Der blev ikke påvist nogen forringelse af immunresponset på disse individuelt testede vaccineantigener.

Machine Translated by Google

Typen, hyppigheden og sværhedsgraden af bivirkninger observeret i disse studier med PedvaxHIB var de samme som dem, der ses med de andre vacciner, når de gives alene. (Se KLINISK FARMAKOLOGI.)

Derudover blev et PRP-OMPC-holdigt produkt, COMVAX [Haemophilus b-konjugat (meningokokproteinkonjugat) og hepatitis B (rekombinant) vaccine], givet samtidig med en boosterdosis af DTaP [difteri, stivkrampe, acellulær kighoste] i en alder af cirka 15 måneder, ved hjælp af separate steder og sprøjter til injicerbare vacciner. Der blev ikke påvist nogen forringelse af immunresponset på disse individuelt testede vaccineantigener.

COMVAX er også blevet administreret samtidig med den primære serie af DTaP til et begrænset antal spædbørn. PRP-antistofresponser er tilfredsstillende for COMVAX, men immunresponser er i øjeblikket ikke tilgængelige for DTaP (se producentens produktcirkulære for COMVAX). Der blev ikke rapporteret om alvorlige vaccinerelaterede bivirkninger.33

Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for fremmedlegemer og misfarvning før administration, når opløsning og beholder tillader det.

Flydende PedvaxHIB er en let uigennemsigtig hvid suspension. (Se BESKRIVELSE.)

Vaccinen skal bruges som leveret; rekonstituering er ikke nødvendig.

Ryst godt før optrækning og brug. Grundig omrøring er nødvendig for at opretholde suspensionen af vaccinen.

Injicer 0,5 ml intramuskulært, helst i det anterolaterale lår eller den ydre del af overarmen. Ballerne bør ikke anvendes til aktiv vaccination af spædbørn og børn på grund af den potentielle risiko for skade på iskiasnerven.

LEVERES HVORDAN

Flydende PedvaxHIB leveres som følger:

Nr. 4897 — En æske med 10 enkeltdosis hætteglas med flydende vaccine, **NDC** 0006-4897-00.

Opbevaring

Opbevar vaccinen ved 2-8 °C (36-46 °F).
MÅ IKKE FRYSES.

REFERENCER

1. Cochi, SL, et al: Immunisering af amerikanske børn med *Haemophilus influenzae* type b polysaccharidvaccine: En omkostnings-Effektivitetsmodel for strategivurdering. JAMA *253:* 521-529, 1985.
2. Schlech, WF, III, et al.: Bakteriel meningitis i USA, 1978 til 1981. The National Bacterial Meningitis-overvågningsundersøgelse. JAMA *253:* 1749-1754, 1985.
3. Peltola, H., et al: Forebyggelse af *Haemophilus influenzae* type b bakteriemiske infektioner med kapselpolysaccharidet vaccine. N Engl J Med *310:* 1561-1566, 1984.
4. Cadoz, M., et al: Etude epidemiologique des cas de meningitis purulentes hospitalises a Dakar pendant la decemie 1970-1979. Bull WHO *59:* 575-584, 1981.
5. Sell, SH m.fl.: Langtidsfølger af *Haemophilus influenzae* meningitis. Pediatr *49:* 206-217, 1972.
6. Taylor, HG m.fl.: Intellektuelle, neuropsykologiske og præstationsmæssige resultater hos børn seks til otte år efter rekonvalescens fra *Haemophilus influenzae* meningitis. Pediatr *74:* 198-205, 1984.
7. Hay, JW m.fl.: Cost-benefit-analyse af to strategier til forebyggelse af *Haemophilus influenzae* type b-infektion. Pædiatr 80(3): 319-329, 1987.
8. Redmond, SR, et al: *Haemophilus influenzae* type b sygdom: en epidemiologisk undersøgelse med særlig henvisning til daginstitutioner. JAMA *252:* 2581-2584, 1984.
9. Istre, GR, et al: Risikofaktorer for primær invasiv *Haemophilus influenzae*- sygdom: øget risiko fra børnepasning og skolealder i husstanden. J Pediatr *106:* 190-195, 1985.
10. Fraser, DW, et al.: Risikofaktorer ved bakteriel meningitis: Charleston County, South Carolina. J Infect Dis *127:* 271-277, 1973.

Machine Translated by Google

11. Tarr, PI m.fl.: Demografiske faktorer i epidemiologien af *Haemophilus influenzae* meningitis hos små børn. J Pediatr *92:* 884-888, 1978.

12. Granoff, DM, et al: Respons på immunisering med *Haemophilus influenzae* type b polysaccharid-pertussis-vaccine og risiko for Haemophilus meningitis hos børn med Km(1) immunoglobulin-allotype. J Clin Invest *74:* 1708-1714, 1984.

13. Ambrosino, DM, et al: Korrelation mellem G2m(n) immunoglobulinallotype og humant antistofrespons og modtagelighed for polysaccharidindkapslede bakterier. J Clin Invest *75:* 1935-1942, 1985.

14. Coulehan, JL, et al: Epidemiologi af *Haemophilus influenzae* type b sygdom blandt Navajo-indianere. Pub Health Rep *99:* 404-409, 1984.

15. Losonsky, GA, et al: *Haemophilus influenzae* sygdom i White Mountain Apaches: Molekylær epidemiologi af en højrisikopopulation. Pediatr Infect Dis J *3:* 539-547, 1985.

16. Ward, JI m.fl.: *Haemophilus influenzae*- sygdom hos Alaskanske eskimoer: karakteristika for en population med en usædvanlig sygdomsforekomst. Lancet *1:* 1281-1285, 1981.

17. Ward, JI m.fl.: *Haemophilus influenzae* meningitis: en national undersøgelse af sekundær spredning i husholdningskontakter. N Engl J Med *301:* 122-126, 1979.

18. Ward, J., et al.: *Haemophilus influenzae* -bakteriæmi hos børn med seglcelleanæmi. J Pediatr *88:* 261-263, 1976.

19. Bartlett, AV, et al: Usædvanlige præsentationer af *Haemophilus influenzae* -infektioner hos immunkompromitterede patienter. J Pediatr *102:* 55-58, 1983.

20. Anbefalinger fra det rådgivende udvalg for immuniseringspraksis. Polysaccharidvaccine til forebyggelse af *Haemophilus influenzae* type b sygdom. MMWR 34(15): 201-205, 1985.

21. Santosham, M., et al: Forebyggelse af *Haemophilus influenzae* type b-infektioner hos højrisikospædbørn behandlet med bakterielle polysaccharid immunglobulin. N Engl J Med *317:* 923-929, 1987.

22. Siber, GR, et al.: Fremstilling af humant hyperimmunglobulin mod *Haemophilus influenzae* b, *Streptococcus pneumoniae* og *Neisseria meningitidis.* Infect Immun *45:* 248-254, 1984.

23. Smith, DH, et al: Responser hos børn immuniseret med kapselpolysaccharidet fra *Haemophilus influenzae* type b. Pædiatr *52:* 637-645, 1973.

24. Robbins, JB, et al: Kvantitativ måling af 'naturlig' og immuniseringsinduceret *Haemophilus influenzae* type b kapsulære polysaccharidantistoffer. Pediatr Res *7:* 103-110, 1973.

25. Kaythy, H., et al.: Det beskyttende niveau af serumantistoffer mod kapselpolysaccharidet hos *Haemophilus influenzae* type b. J Infect Dis *147:* 1100, 1983.

26. Peltola, H., et al: *Haemophilus influenzae* type b kapselpolysaccharidvaccine til børn: et dobbeltblindt feltstudie Undersøgelse af 100.000 vaccinerede i alderen 3 måneder til 5 år i Finland. Pediatr *60:* 730-737, 1977.

27. Ward, JI m.fl.: *Haemophilus influenzae* type b-vacciner: Lektioner for fremtiden. Pediatr *81:* 886-893, 1988.

28. Daum, RS m.fl.: *Haemophilus influenzae* type b-vacciner: Lærdomme fra fortiden. Pediatr *81:* 893-897, 1988.

29. Marburg, S., et al.: Bimolekylær kemi af makromolekyler: Syntese af bakterielle polysaccharidkonjugater med *Neisseria meningitidis* membranprotein. J Am Chem Soc *108:* 5282-5287, 1986.

30. Letson, GW m.fl.: Sammenligning af aktiv og kombineret passiv/aktiv immunisering af Navajo-børn mod *Haemophilus influenzae* type b. Pediatr Infect Dis J 7(111): 747-752, 1988.

31. Einhorn, MS m.fl.: Immunogenicitet hos spædbørn med *Haemophilus influenzae* type b polysaccharid i en konjugatvaccine med *Neisseria meningitidis* ydre membranprotein. Lancet *2:* 299-302, 1986.

32. Ahonkhai, VI, et al.: *Haemophilus influenzae* type b konjugatvaccine (meningokokproteinkonjugat) (PedvaxHIB TM): Klinisk evaluering. Pediatr 85(4): 676-681, 1990.

33. Data i Merck Research Laboratories arkiv.

34. Granoff, DM, et al: Immunogenicitet af *Haemophilus influenzae* type b polysaccharid-ydre membranproteinkonjugatvaccine hos patienter, der har erhvervet Haemophilus-sygdom trods tidligere vaccination med type b polysaccharidvaccine. J. Pediatr. 114(6): 925-933, juni 1989.

35. Lenoir, AA, et al: Respons på *Haemophilus influenzae* type b *(H. influenzae* type b) polysaccharid *N. meningitidis* Ydre membranprotein (PS-OMP) konjugatvaccine i relation til Km(1) og G2m(23) allotyper. 26. Interscience-konference om antimikrobielle midler og kemoterapi (Abstract #216) 133, 1986.

36. Mortimer, EA: Effektiviteten af Haemophilus b polysaccharidvaccine: En gåde. JAMA *260:* 1454, 1988.

Machine Translated by Google

37. Meekison, W., et al.: Post-marketing overvågning af bivirkninger efter ProHIBiT-vaccine. British Columbia Canada Diseases Weekly Report *15-28:* 143-145, 1989.

38. Goepp, JG, et al: Vedvarende urinantigenudskillelse hos spædbørn vaccineret med *Haemophilus influenzae* type b kapselpolysaccharid konjugeret med ydre membranprotein fra *Neisseria meningitidis.* Pediatr Infect Dis J 11(1): 2-5, 1992.

39. Milstein, JB, et al: Bivirkninger rapporteret efter modtagelse af *Haemophilus influenzae* type b-vaccine: En analyse efter et års markedsføring. Pediatr *80:* 270, 1987.

40. Black, S., et al.: Sikkerhed af b-CAPSA 1 *Haemophilus influenzae* type b kapselpolysaccharidvaccine. Pediatr *79:* 321-325, 1987.

41. D'Cruz, OF, et al.: Akut inflammatorisk demyeliniserende polyradikuloneuropati (Guillain-Barré syndrom) efter Immunisering med *Haemophilus influenzae* type b konjugatvaccine. J Pediatr *115:* 743-746, 1989.

42. Anbefalinger fra det rådgivende udvalg for immuniseringspraksis. Anbefalinger til brug af Haemophilus b-konjugatvacciner og en kombineret difteri-, stivkrampe-, kighoste- og Haemophilus b-vaccine. MMWR 42(RR-13): 1-15, 1993.

43. Daum, RS m.fl.: Udskiftelighed af *Haemophilus influenzae* type b-vacciner til den primære serie (blanding og match): en foreløbig analyse [Abstract 976]. Pediatr Res *33:* 166A, 1993.

44. Greenberg, DP m.fl.: Forstærkede antistofresponser hos spædbørn givet forskellige sekvenser af heterogene *Haemophilus influenzae* type b konjugatvacciner. J Pediatr *126:* 206-211, 1995.

45. Anderson, EL, et al.: Udskiftelighed af konjugerede *Haemophilus influenzae* type b-vacciner hos spædbørn. JAMA *273:* 849-853, 1995.

46. Anbefalinger fra det rådgivende udvalg for immuniseringspraksis. Generelle anbefalinger om immunisering. MMWR 43 (RR-1), 1994.

47. System til rapportering af uønskede hændelser ved vacciner - USA. MMWR 39(41): 730-733, 19. oktober 1990.

48. Institute of Medicines bivirkninger forbundet med børnevacciner - beviser for årsagssammenhæng. National Academy Press, Washington, DC, 260-261, 1994.

49. Keyserling, HL m.fl.: Program og abstracts fra den 30. ICAAC, (Abstract #63), 1990.

50. Ward, JI m.fl.: Program og abstracts fra det 32. ICAAC, (Abstract #984), 1992.

51. Lieberman, JM, m.fl.: Infect Dis, (Abstrakt #1028), 1993.

52. American Academy of Pediatrics. Anbefalet børnevaccinationsplan - USA, januar-December 1998. Pædiatr 101(1): 154-157, 1998.

Manuf. and Dist. by:
MERCK & CO., INC., West Point, PA 19486, USA

Udstedt måned år
Trykt i USA

OPHAVSRETTIGHED © MERCK & CO., Inc., 1998 Alle rettigheder forbeholdes